

2/9/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002536543

WPI Acc No: 1980-54569C/198031

Coenzyme-q(10) compsn. for soft capsules - comprising soln. in neutral
oil, e.g. soybean oil, in the presence of surfactant, e.g.
polyoxyethylene monostearate

Patent Assignee: NISSHIN FLOUR MILLING CO (NISS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 55081813	A	19800620				198031 B
JP 88039566	B	19880805				198835

Priority Applications (No Type Date): JP 78154609 A 19781216

Abstract (Basic): JP 55081813 A

Coenzyme Q10 is dissolved in neutral oil (e.g. soy bean oil,
peanut
oil, cotton seed oil, fish cod-liver oil, fatty acid triglycerides)
in

the presence of a surfactant (e.g. sorbitan monooleate, sorbitan
sesquioleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene
monostearate, polyoxyethylene lauryl ether, polyoxyethylene
hardened

castor oil). The dissolution is effected pref. >70 degrees C. Pref.
amt. of the neutral oil is 10-20 fold (esp. 5-fold) of coenzyme
Q10.

The amt. of surfactant is 0.01-2 fold, pref. 0.05-1 fold.

The soln. is stable and suitable for soft capsules which do not
ppte. on storage.

Title Terms: COENZYME-Q; COMPOSITION; SOFT; CAPSULE; COMPRISE;
SOLUTION;

NEUTRAL; SOIL; SOY; OIL; PRESENCE; SURFACTANT; POLYOXYETHYLENE; MONO;
STEARATE

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/10; A61K-031/12;
A61K-047/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; A12-W12C; B04-B01C; B04-B02C1; B04-
C03C;

B06-A02; B07-A02; B10-G02; B12-J01; B12-M06; B12-M09; B12-M11

Plasdoc Codes (KS): 0013 0231 1279 1588 1999 2002 2014 2733 2766 2837

Polymer Fragment Codes (PF):

001 011 028 04- 147 198 231 239 240 31- 336 52- 525 623 624 645 688
720

721

Chemical Fragment Codes (M1):

01 V780 V743 D160 F113 F123 J271 J221 H521 H522 H523 H581 H582 H583
H584 H589 M620 H721 M431 M510 M511 M520 M521 M530 M540 M782 R031
R032 R033 R034 R036 R038 R043 Q620 Q616 M423 M902
02 V800 G100 M531 L951 H541 H542 H711 H722 H723 M240 M232 M233 M331
M333 M431 M510 M520 M540 P710 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038
R043 M414 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

03 J2 M283 M210 M220 M225 M226 M231 M232 M233 M260 M313 M314 M332
M331

M321 M343 M380 M391 J271 J272 J273 M620 M431 M510 M520 M530 M540
M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 Q620 M416 M902

04 K0 H5 H7 M282 M210 M211 M226 M231 M232 M240 M270 M311 M316 M320
G100

M531 L951 H541 H542 H711 H722 H723 M431 M510 M520 M540 P710 M782
R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 M414 M902

05 K0 J2 M282 M210 M211 M212 M231 M260 M281 M311 M312 M316 M332
M321

M320 M280 M342 M340 M343 M370 M391 D160 F113 F123 L810 H401 H421
H481 H422 H423 H424 H482 H483 H484 J271 J272 J273 J221 J222 H721
H711 H722 H723 M431 M510 M511 M520 M521 M530 M540 M782 R031 R032
R033 R034 R036 R038 R043 Q620 Q616 M412 M413 M902

Chemical Fragment Codes (M6):

06 R031 R111 R319 R308 R315 R001 P710 M902
Ring Index Numbers: 00996
?

⑬ 日本国特許庁 (JP)
⑭ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開
昭55—81813

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 9/10

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑰ 公開 昭和55年(1980)6月20日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑱ 補酵素 Q₁₀ 含有組成物およびその製法

⑲ 特 願 昭53—154609
⑳ 出 願 昭53(1978)12月16日
㉑ 発 明 者 瀬尾宏

川越市砂新田2591の54
㉒ 出 願 人 日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番
12号
㉓ 代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1 発明の名称 補酵素 Q₁₀ 含有組成物およびその製法

2 特許請求の範囲

- 1) 補酵素 Q₁₀、中性油および界面活性剤を含有することを特徴とする、ソフトカプセル元用補酵素 Q₁₀ 含有組成物。
- 2) 補酵素 Q₁₀、中性油および界面活性剤を70℃以上に加熱することを特徴とする、ソフトカプセル元用補酵素 Q₁₀ 含有組成物の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ソフトカプセル元用補酵素 Q₁₀ 含有組成物およびその製法に関する。

補酵素 Q₁₀ は生体内では電子伝達系に関与して各種疾病に対して優れた薬理効果を示す物質である。この補酵素 Q₁₀ を医薬品として提供する場合に種々の剤型が考えられるが、補酵素 Q₁₀

の融点がほぼ 50℃ と低いために例えば錠剤にした場合には打錠時に補酵素 Q₁₀ が溶解して錠剤の表面に滲出し商品価値を低下せしめる。また、ハードカプセルにした場合にも、賦形剤に吸着された薬物が保存時に溶解分離するという欠点がある。そこで本発明者らは、この補酵素 Q₁₀ をソフトカプセル化することを試みたが短時間において補酵素 Q₁₀ の結晶が析出して溶液の流動性が失われソフトカプセル化が不可能となり、あるいはソフトカプセルが製造できたとしても、保存中に補酵素 Q₁₀ の結晶が析出して体内における吸収が悪くなるというような欠点があった。

そこで本発明者らは長期間安定な補酵素 Q₁₀ の溶液を得るべく研究を重ねた結果、補酵素 Q₁₀ を中性油に溶解するにあたり、界面活性剤を存在せしめることによつて長期間安定な溶液が得

られることを見出し、本発明を完成するに至つた。

本発明で云う中性油とは大豆油、とうもろこし油、ピーナツ油、綿実油等の植物性油、魚肝油等の動物性油、ミグリオール (Dynamit Nobel 社製商品名)、ODO (日清製油株式会社製商品名)、ホモテックス HK (化王アトラス株式会社製商品名)等の中鎖脂肪酸トリグリセリド類のような室温で液体状のものが挙げられる。この中性油の使用量は補酵素 Q₁₀ に対して 5 倍以上好ましくは 10 ~ 20 倍がよい。

また界面活性剤としてはソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等

- 3 -

本発明の補酵素 Q₁₀ 組成物は安定な溶液であり、長期間の保存あるいは保存環境の変化時にも結晶が析出することがなく、また溶液としての中性油の量を減少することが可能であり、その結果剤型を小さくできるという長所も有している。更に、組成物自体が流動性に富むためにソフトカプセルへの充填の操作が非常に容易である。

次に本発明の効果を示す。なお下記の試験は試験期間を短縮するため通常の保存状態より苛酷な条件で行つた。

溶液の調整法

本発明(1)：補酵素 Q₁₀ 0.2 g、中鎖脂肪酸トリグリセリド (ミグリオール 812, Dynamit Nobel 社製) 4.0 g および界面活性剤 (ソルビタンモノオレエート) 0.1 g を室温で攪拌混合して補酵素 Q₁₀ の溶液を得る。

- 5 -

特開 昭55-81813(2)

の非イオン系界面活性剤であり、このうち特にポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート等の常温で油状のものが好ましい。界面活性剤の使用量は補酵素 Q₁₀ に対して 0.01 ~ 2 倍量、好ましくは 0.05 ~ 1 倍量がよい。

補酵素 Q₁₀、中性油および界面活性剤の混合方法としては三者が均一に溶解できる方法であれば特に限定されるものではないが、特に補酵素 Q₁₀ を中性油に溶解せしめる際に 70℃ 以上の加温を行うと溶液の安定性は一層向上することが見出されている。

このようにして得られた補酵素 Q₁₀ 組成物は既にソフトカプセルに充填されるが、その方法としては例えば打ち抜き法、滴下法、浸漬法等が挙げられる。

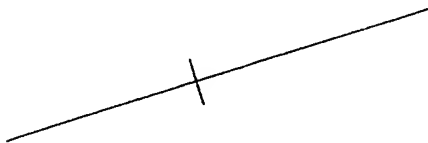
- 4 -

本発明(2)：本発明(1)と同様の配合割合で三者を攪拌混合するがただし攪拌時に 100℃ において 5 分間加熱する。

対照：補酵素 Q₁₀ 0.2 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド (ミグリオール 812, Dynamit Nobel 社製) 4.1 g を室温で攪拌混合して補酵素 Q₁₀ の溶液を得る。

評価の方法

各々の方法で得られた補酵素 Q₁₀ の溶液を -5℃ の冷蔵庫に保存し、3 日ごと 12 日目まで結晶の析出状態を観察した。その試験結果を示せば下表のとおりである。



- 6 -

	3日目	6日目	9日目	12日目
本発明(1)	○	○	○	△
本発明(2)	○	○	○	○
対 照	○	×	×	×

(注) ○：結晶の析出が全く認められない状態

△：結晶が少々析出している状態

×：溶液全体に結晶が析出して流動性が全く失われている状態

以下に実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例 1

補酵素 Q₁₀ 0.2 kg、中鎖脂肪酸トリグリセライド（ミグリオール 812、Dynamit Nobel 社製）2.00 kg、およびソルビタンセスキオレエート（80-15、日光ケミカルズ（株）製）0.02 kgを適温で30分間攪拌混合し、均一なソフトカプセル充填用補酵素 Q₁₀ 組成物を得る。

- 7 -

重量各162gのシームレスカプセルを製造した。

実施例 3

補酵素 Q₁₀ 0.02 kgおよび大豆白絞油 0.398 kgを130℃に加熱しつつ攪拌する。補酵素 Q₁₀ が溶解したところで攪拌を止め、溶液を30℃に冷却した後、ソルビタンモノラウレート（SL-10、日光ケミカルズ（株）製）0.02 kgを加えて更に攪拌してソフトカプセル充填用補酵素 Q₁₀ 組成物を得る。

この補酵素 Q₁₀ の溶液を加圧打抜き法ソフトカプセル製造機（Leiner & Sons 社製）を用いて内容物重量各300gのソフトカプセルを得た。なおソフトカプセルの製造に用いた剤皮配合はゼラチン 2 kg、グリセリン 0.4 kg、ソルビトール 0.2 kgおよび水 2.5 kgであり、剤皮の厚さは10 mmとした。

実施例 4

特開 昭55-81813(3)

この補酵素 Q₁₀ の溶液をカプセル型 Oval 5 を取りつけた打ち抜き法ソフトカプセル連続自動製造機（Leiner & Sons 社製）に供給し、内容物重量102gのソフトカプセルを得た。なおソフトカプセルの製造に用いた剤皮配合組成物はゼラチン 4.7 kg、グリセリン 1.8 kgおよび水 3.4 kgであり、剤皮の厚さは0.9 mmとした。

実施例 2

補酵素 Q₁₀ 0.2 kg、とうもろこし油 3.0 kgおよびソルビタンモノオレエート（TU-10、日光ケミカルズ（株）製）0.05 kgを攪拌混合しつつ100℃まで加熱して補酵素 Q₁₀ を溶解する。この溶液を約30℃まで冷却し、ソフトカプセル充填用補酵素 Q₁₀ 組成物を得る。

次に実施例 1 と同様の剤皮配合組成のゼラチン溶液を使用する二重円筒式カプセル製造機（Globex International 社製）によつて内容物

- 8 -

補酵素 Q₁₀ 1.0 g、中鎖脂肪酸トリグリセライド（ミグリオール 812、Dynamit Nobel 社製）5.5 gおよびソルビタンセスキオレエート（80-15、日光ケミカルズ（株）製）0.2 gを攪拌混合しつつ100℃に加熱して補酵素 Q₁₀ を溶解する。この溶液を30℃に冷却してソフトカプセル充填用補酵素 Q₁₀ 組成物を得る。

この補酵素 Q₁₀ の溶液を打ち抜き法ソフトカプセル連続自動製造機（Leiner & Sons 社製）で内容物重量各95.5gのソフトカプセルを得た。なおソフトカプセル製造に用いた剤皮は実施例 3 と同様にした。

実施例 5

補酵素 Q₁₀ 1.0 g、中鎖脂肪酸エステル（ミグリオール 812、Dynamit Nobel 社製）15.0 gおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 1 gを100℃で5分間攪拌混合して補酵

- 10 -

素 Q₁₀ を完全に溶解させる。この液を室温まで
冷却した後平板打ち抜き法により 1 カプセル当
り内容物 161mg 含有するソフトカプセルを得た。

特許出願人 日清製粉株式会社

代理人 弁理士 山下 白